

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD, UM & UP=200238
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
JP 58131978	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A		23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt.
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxy carbonyl, PhO, OH, CF3,
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

19 日本国特許庁 (JP) 特許出願公開
 12 公開特許公報 (A) 昭58-131978

§ Int. Cl. ³	通別記号	序内整理番号	④公開 昭和58年(1983)8月6日
C 07 D 307/62	ABG	6408-4C	発明の数 3
A 61 K 31/34	ADS	6408-4C	審査請求 未請求
	AED	6408-4C	
C 07 D 405/12		8214-4C	
405/14		8214-4C	
407/04		7431-4C ※	
			(全 21 頁)

③アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

特許 願 昭58-5144

公出 願 昭58(1983)1月13日

優先権主張 ③1982年1月15日米国(US)
④339344

発明者 ゲイリー・エイ・コツベル

アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナ・ポリス市イースト・マッカーティ・ストリート

ト・レイン7823番地

イーライ・リリー・アンド・カンパニー

アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナ・ポリス市イースト・マッカーティ・ストリート

307番

代理人 弁理士 岩崎光隆 外1名
最終頁に続く

③発明の名称 アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

明細書

1. 発明の名称

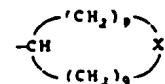
アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2. 特許請求の範囲

①式(I)で表わされる化合物およびその製造上
併存される様。

式中、R²HおよびR³Hは共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。R²H、OH、NH₂またはOR⁵を表わす。

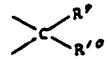
R²HおよびR³Hはそれぞれ(C₁-C₃)アルキル、-CH₂(C₁-C₃)アルケニル、-CH₂(C₂-C₃)アルキニル、-(C₁-C₃)アルキル-X-(C₁-C₃)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₃)アルキル、SO₂またはSO₃を表わす)または



(Xは前記と同一基であり、Rとその合計は1-6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、このR²HおよびR³Hは非置換かまたは1個もしくは2個のCF₃、Br、F、I、(C₁-C₃)アルコキシフルオニル、フェニキシ、OH、CF₃、(C₁-C₃)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、-(C₁-C₃)アルキルアミノまたはフルオリミドから選ばれた基で置換されているてもよい。

R⁴HはH、F、またはOR⁶を表わす。

R²HおよびR³HはそれぞれH、(C₁-C₃)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、またはR²HおよびR³Hが一緒にになって式

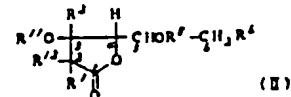


(式中、R²HおよびR³Hはそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₃)アルコキシ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₃)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されているてもよい(C₁-C₃)アルキル基を表わす)。

2558-131978 (2)

(四) R²が水素である特異異次の電離帯記載のセグ

9) 山下良次(三)



(式中、 R' は上記 R は共に水素を及ぼさず。また
は、2段と3段の炭素の間に二重結合を形成する。
すなはち、 R' または OR' を及ぼす。)

R^2M より R^2 はそれそれ H , (C_1-C_{12}) である
 H よりベンツルから選ばれた基を及ぼすか, また
 $\rightarrow R^2M$ とは R^2 が一時になつて式

$$\begin{array}{c} R' \\ | \\ C \\ | \\ R' \end{array}$$

(式中、 R^2H および R^2O はそれぞれ、H を置きかへハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_6-C_5) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_6-C_5) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ

上では、重複されていてもよいフェニル(重複フェニルは前記と同意味を及ぼす)を表わす。但し、D₄は上記D⁰の少なくとも一万倍ではない。) (重複を示す点を除む。)

(2) 2 位と 3 位の炭素の間に二重結合を形成している 4 位炭素の隣接(3) 位の化合物。

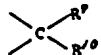
(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸
等体である日本産名の醸造の化合物。

(4) レーアスコルビン酸誘導体である内肝質素の
構造(3)尾端の化合物。

(5) R^8 または R^9 が $(C_p - C_{3,3})$ アルキルである場合
3次の酸素(1)-(4)配位の化合物。

(5) R^4 が OR' で、 R^2 および R^3 が共に水素である時
左記次の表題(1)～(5)記載の化合物。

(7) R^4 は OR^7 で、 R^7 と R^8 が一體になつて式

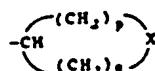


(式中、 $R^{\prime}H$ および $R^{\prime}D$ は前記と同種基を表わす) で表わされる基を形成する特許請求の範囲(1)～(5)記載の化合物。

れていてもよい ($C_1, -C_1, 0$) アルキル基を及ぼすか、または置換されていてもよいフェニル (置換フェニルは前記と同意義を及ぼす) を及ぼす。但し R' および R'' の少なくとも一方は H ではない。) で及ぼされる基を及ぼす。

R'' は H または R' を表わし、 R'^2 は OH, OR'' または NH_2 を表わす。因し、 R'' が H の場合は R'^2 は OH である。

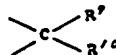
式 H₂OR'はそれを (C₂-C₃) とみなす。
 $-CH_2(C_2-C_3)$ とみなす。 $-CH_3(C_2-C_3)$ とみなす。
 $+(C_2-C_3)$ とみなす。X-(C₂-C₃)
 アルキル (X は O, CO, S, NH, N(C₂-C₃) とみなす
 と。SO または SO₂ を置換する) または



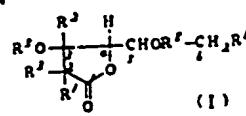
(Xは前記と同意味であり、PとYの合計は1である)で表わされる基から選ばれた基を選びし、このR⁰HおよびR¹Hは序置換かまたはノルムもしくは2個のC₆, Br, F, I, (C₁-C₅)アルコキシカル

ガニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₆-C₂)²アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₃H、-PO₃H₂、ジ(C₆-C₂)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。ここで五のされる化合物を、式R⁶ZまたはR⁷Z（Zは脱離基を表わし、R⁶およびR⁷は前記と同意義である）で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

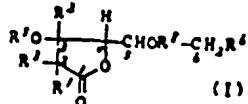
(b) R'' が H 以外であり、 R' が DR' を表わし、 R' は R' が R' と一緒になって式



(式中、R⁰およびR'⁰は前記と同意義である)
で表わされる基を表わす(II)式の化合物を鹽酸水
分離して(I)式



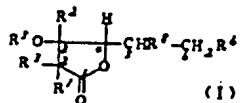
開発である。但し、R²は水素である。) で表わされる化合物を用ることを特徴とする(I)式



(式中、R', R², R³H および R' は前記と同様を表わし、R³H および R' は H と同様を表わす。) で表わされる化合物を製造する方法。

00 R' または R' が (C₂-C₃₂) アルキルである特許請求の範囲(9)記載の方針。

00 活性成分として(I)式で表わされる化合物およびその製造上許容される塩を、ノ酸性上の製造上許容される試薬剤または粗体と共に含有する医薬成物。

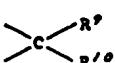


(式中、R' および R² は共に水素を表わすか、または、2 位と 3 位の炭素の間に二重結合を形成する。

キシ、ニトロ、-CN、-SO₃H、-PO₃H₂、ゾ(C₂-C₃) アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてよい。

R' は H, F, または OR' を表わす。

R' および R' はそれぞれ H, (C₂-C₃₂) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R' および R' が一端になって式



(式中、R' および R' はそれぞれ H を表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1 個もしくは 2 個のハロ、ヒドロキシ、(C₂-C₃) アルコキシ、ニトロ、CF₃ および (C₂-C₃) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル) で置換されていてよい (C₂-C₃₂) アルキル基を表わすか、または、置換されていてよいフェニル(置換フェニルは前記と同様を表わす) を表わす。但し R' および R' の少なくとも一方は H ではない。) で表わされる基を表わす。)

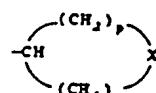
1112058-131978(3)

R' は OH, NH₂ または OR' を表わす。

R' は 2 位に置換された (C₂-C₃₂) アルキル。

-CH₂(C₂-C₃₂) アルキル、-(CH₂R'₁₂)_n-Y-R'₁₂

(n は 0 から 2, Y は O, S または導結合を表わす。R'₁₂ は H または (C₂-C₃) アルキルおよび R'₁₂ (C₂-C₃) シクロアルキル、(C₂-C₃) シクロアルケニル、(C₂-C₃) ピシクロアルキル、(C₂-C₃) ピシクロアルケニルまたはアリールを表わす)、-CH₂(C₂-C₃₂) アルキニル、-(C₂-C₃₂) アルキル-X-(C₂-C₃₂) アルキル (X は O, CO, S, NH, N(C₂-C₃) アルキル、SO または SO₂ を表わす) または



(X は前記と同様を表わす。p と q の合計は 1 ～ 6 である) で表わされる基から選ばれた基を表わし、この R' および R' は置換かまたは 1 個もしくは 2 個の Cl, Br, F, I, (C₂-C₃) アルコキシカルボニル、フェノキシ、CH, CF₃, (C₂-C₃) アルコ

3. 発明の詳細な説明

本発明は臓管形成阻害および臓管炎阻害活性を示す化合物に関する。

臓管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が急増する現象は、腫瘍増殖、肉芽腫、乾癐、リウマチ性關節炎(パンヌス形成)など種々の疾患時にみられる。

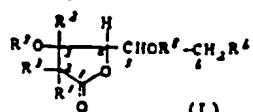
自然に存在する臓管形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により歯骨から採取されており、この臓管形成阻害物質は、膠原酵素(collagenase)などの種々の酵素を阻害することが分っている(T. H. Maugh II, "臓管形成阻害物質は多くの疾患を関連づけている" Science, 212: 1374-75(1981年))。また、歯骨の臓管形成阻害物質は、歯骨細胞、骨髄の役目を担う細胞の急増を阻害することが報告されている。

歯骨および他の天然物質から採取された臓管形成阻害物質は蛋白質である。これらは、医療上しか入手できず、その特性は充分検討されていない。

既知の歯骨の臓管形成阻害および臓管炎阻害化

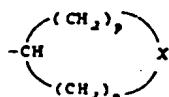
合物が過剰用量で投与されることが望ましい。

本発明は異性別成形膏および異性別成形膏活性を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は(1)式で表わされる化合物およびその異構上昇形される環を提供する。



(式中、 β_1 および β_2 は共に水素を表わすか、また β_3 、 β_4 は3位と3位の炭素の間に二重結合を形成す)

$R^{\prime}H_2OH$, NH_2 または OR^{\prime} を表わす。
 $R^{\prime}H_2O$ または $R^{\prime}H_2$ それぞれ $(C_2-C_{2,1})$ アルキル。
 $-CH_2(C_2-C_{2,1})$ アルキニル, $-CH_2(C_2-C_{2,1})$ アル
 キニル, $-(C_2-C_{2,1})$ アルキル- $X-(C_2-C_{2,1})$ ア
 ルキル (X は O , CO , S , NH , $N(C_2-C_{2,1})$ アルキル,
 SO または SO_2 を表わす) または

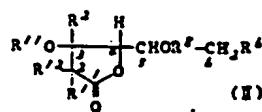


(Xは自己と同義語であり、RとSの合併は、(X)

エニルは前記と同義義を表わす)を表わす。但し
 R' および R'^0 の少なくとも一万はHではない。)で表わされる基を表わす。)

本発明は、更に、

(a) 下記式(8)



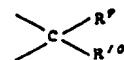
〔 R' 、 R'' 、 R^4 および R^5 は前記と同意義である。 R' は H または R^6 (前記で定義) を表わし、 R'^2 は OH 、 OR^6 (前記で定義) または NH_2 を表わす。但し、 R'' が H 以外の場合 R'^2 は OH である。〕 で表わされる化合物を、式 R^6Z または R^5Z (式中 Z は α -トシリル、メシリルまたは硫酸ジアルキル基などのハロゲンまたはハロゲン置換基を表わし、 R^6 および R^5 は前記と同意義である) で表わされるアルキル化剤と、アルカリ金属低級アルカノレートなどの堿基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

(ii) R'' が H 以外であり、 R' が OR' を表わし、 R'

11回目58-131978 (4)
 6である)で見られる基から選ばれた基を差しし、この6個より6個は新規度が2または1個もしくは2個のC₆, Br, F, I, (C₁-C₃)アキシカルメニル、フェノキシ、OH, CF₃, (C₁-C₃)アキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ソ(C₁-C₃)アキシルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

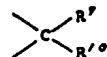
R⁴はH,P,またはOR'である。

R^2H より R^2I はそれぞれ $H_2(C_6-C_6)$ で R^2 は
ヒドロペンゼンから選ばれた基を表すか、また
は R^2H より R^2I が一層にくつて式



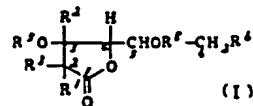
(式中、R' および R'0 はそれぞれ、R を表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノ酸もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_6-C_3) アルコキシ、ニトロ、CP、OH および (C_6-C_3) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい $(C_6-C_3)_0$ アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フ

以上がR²が一體になつてゐる



(式中, R^7 および R^{7a} は既記と同意義である)で表わされる基を表わす(Ⅲ)式の化合物を酸加水分解して(Ⅰ)式で表わされる化合物(但し R^7 およ

本発明の別の面は、既報として用いる(1)式の化合物およびその製造上序寄り得る場を提供することである。

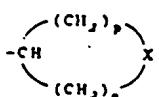


(式中, R' および R'' は共に水素を含むか, また α , β は 1 個と 1 個の酸素の間に二重結合を形成する)

E41 PH-NH-3 E41 CB-3 EBT-

R'およびR"はそれぞれ(C₁-C₂₃)アルキル、
 $-\text{CH}_2(\text{C}_2-\text{C}_{14})$ アルケニル、 $-(\text{CHR}')_m-\text{Y}-\text{R}''$
 $(m=0$ から 2 、YはO、Sまたは単結合を表
 R'' はHまたは(C₁-C₁₃)アルキルH上式

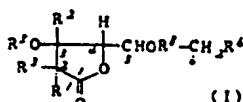
R^1 は (C_1-C_1) の 2 位アリル、 (C_1-C_1) の 2 位アリルアミル、 (C_1-C_1) ビシクロアリル、 (C_1-C_1) ビシクロアルケニルまたはアリルを表す。また $-CH_2(C_1-C_1)$ アルケニル、 $-(C_1-C_1)$ アルキル-X-(C_1-C_1) アルキル (X は O, CO, S, NH, N(C_1-C_1) アルキル、SO または SO_2 を表す) または



(X は前記と同属種であり、 p と q の合計は 1 ～ 6 である) で表わされる基から選ばれた基を表わす。この R^1 および R^2 は単置換かまたは 1 個もしくは 2 個の $C_1, Br, F, I, (C_1-C_1)$ アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH, CF₃, (C₁-C₁) アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₁) アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^4 は H, F, または OR^7 を表わす。

R^3 および R^4 はそれぞれ H, (C₁-C₁) アルキル



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を表わすか、または、2 位と 3 位の炭素の間に二重結合を形成する。

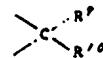
R^4 は OH, NH₂ または OR^7 を表わす。

R^3 および R^4 はそれぞれ (C_1-C_1) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_1)$ アルケニル、 $-(CHR^7)_m-Y-R^7$ (m は 0 から 1, 2, Y は O, S または單結合を表す)。 R^7 は H または (C_1-C_1) アルキルおよび R^7 は (C_1-C_1) シクロアルキル、 (C_1-C_1) シクロアルケニル、 (C_1-C_1) ビシクロアルキル、 (C_1-C_1) ビシクロアルケニルまたはアリールを表す)。 $-CH_2(C_1-C_1)$ アルケニル、 $-(C_1-C_1)$ アルキル-X-(C_1-C_1) アルキル (X は O, CO, S, NH, N(C_1-C_1) アルキル、SO または SO_2 を表す) または

(以下余白)

1102158-31978 (6)

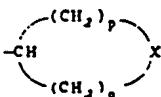
以上がベンゾルから選ばれた基を表わすが、また R^1 および R^2 が一緒にになって式



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ H を表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル (1 個もしくは 2 個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_1) アルコキシ、ニトロ、CF₃ および (C_1-C_1) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル) で置換されていてもよい (C_1-C_1) アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル (置換フェニルは前記と同属種を表わす) を表わす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。) で表わされる基を表わす。)

本発明はまた、活性成分として (I) 式の化合物およびその製造上許容し得る塩を、ノ開以上の量上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)



(X は前記と同属種であり、 p と q の合計は 1 ～ 6 である) で表わされる基から選ばれた基を表わす。この R^1 および R^2 は単置換かまたは 1 個もしくは 2 個の $C_1, Br, F, I, (C_1-C_1)$ アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH, CF₃, (C₁-C₁) アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₁) アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^4 は H, F, または OR^7 を表わす。

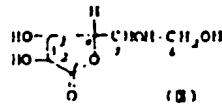
R^3 および R^4 はそれぞれ H, (C₁-C₁) アルキル H およびベンゾルから選ばれた基を表わすか、または R^3 および R^4 が一緒にになって式



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ H を表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル (1 個もしくは 2 個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_1) アルコキ

HCCS3-131978 (8)

(II)式で表わされたものがである。



(II)式において、(I)式と(II)式の構造は不飛沫であるので、(II)式は3-ケトヘキサクロラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を表わす。この4つの立体異性体の绝对的立体化配置Hおよびそれに対応する名前は以下の通りである。

$\text{C}_6(\text{R})\text{C}_3(\text{S})$ - 3-ケトヘキサクロラクトン(エノール型) : L-アスコルビン酸
 $\text{C}_6(\text{R})\text{C}_3(\text{R})$ - 3-ケトヘキサクロラクトン(エノール型) : D-イソアスコルビン酸
 $\text{C}_6(\text{S})\text{C}_3(\text{R})$ - 3-ケトヘキサクロラクトン(エノール型) : D-アスコルビン酸
 $\text{C}_6(\text{S})\text{C}_3(\text{S})$ - 3-ケトヘキサクロラクトン(エノール型) : L-イソアスコルビン酸
L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-オキソ-2-ヒドロフランラクトン(エノール型)とも

ルニトロ、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2$ および $(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ アントラから選ばれた基で置換されているフェニルで置換されてもよい $(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ アントラ基を表わすが上には、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を表わす)を表わす。即ち R' および R'' の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

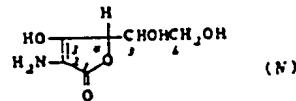
(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成したが OH である化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル酸を表わす。 R' と R'' 共に水素であり R' が OH である化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル酸を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R' が NH_2 、 R'' が OH を表わす化合物はスコルバミン酸(scorbanic acid)のエーテル酸を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R' がHまたは F を表わす化合物は、ダオキシアスコルビン酸のエーテル酸を表わす。

アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、レーグロフランーズの構成体である。同時に、D-アスコルビン酸はD-レーグロフランーズの構成体である。イソアスコルビン酸はグルコフランーズの構成体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-3-ヒドロキシ-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキシヒドロフランの構成体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $\text{C}_6(\text{R})\text{C}_3(\text{S})$ -2-オキソ-3-ヒドロキシ-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキシヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロラクトンを用いた命名法で以後(II)式の化合物を称することにする。

(以下省略)

スコルバミン酸およびイソスコルバミン酸は(II)式で表わされる。



(II)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-アミノ-2-ヒドロキシ-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2-オキシヒドロフランと称される。しかし、(III)式の化合物の一説名と同じように、上記の化合物は、3-ケト-2-アミノヘキサクロラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不育炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表現され、その绝对的配置は以下の通りである。

$\text{C}_6(\text{R})\text{C}_3(\text{S})$ - 3-ケト-2-アミノヘキサクロラクトン(エノール型) : L-スコルバミン酸

$\text{C}_6(\text{R})\text{C}_3(\text{R})$ - 3-ケト-2-アミノヘキサクロ

としても、2位と3位のヒドロキル基とアルキル化剤との相対的反応性により、ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。 R^1 および R^2 が共に水素である場合、 R^1 と R^2 のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、3位と5位にエーテル基を有するジエーテル体を形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DMF (N,N-ジメチルホルムアミド)、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0°C ~ 50°Cの範囲内の適当の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい塩基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または6位のヒドロキシとの混合反応が起こる場合は、 $\text{V}-\text{アスコルビン酸} \text{H}_2\text{O}$ と H_2O が共に水素である (I) 式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に類し

て R^1 と R^2 が一同になつて、モノカルボクタイン酸を形成している) をアルカリ化し、酸(硫酸、16 HClなど)で処理してエーテル基を除去することにより特に操作を怠り難くし得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えることなくエーテル基を選択的に加水分解できる。

出発物質である (V) 式で表わされるエーテルおよびアセタールは、ジオキサンまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のムクス酸(例えば電化電船など)の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルビン酸のエーテル、ケタールおよびアセタールはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、図上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R^1 および R^2 が共に水素である (I) 式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に類し

て上記で例示した方法を用いてジハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-0-0-ブチル-レーアスコルビン酸(化合物1)

レーアスコルビン酸(33.9g)、ナトリウムメトキシド(10.2g)、 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (34.5g)およびDMSO(23.0g)から成る組成で反応液を調製し、常温で搅拌して、薄層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル(500ml)に加えた。上記の反応で生成する3-0-0-ブチル-レーアスコルビン酸が沈殿するのでこれを沈殿し、沪紙にトルエン(300ml)を加えると、更に沈殿が生成した。得られた沈殿を合し、メタノール(300ml)に溶解した。(重量=約20g)採取した黄色結晶をメタノール(500ml)に溶解し、シリカゲル(45.9g)を加えて、溶液を真空中下に濾過乾燥した。

クロマトグラムのカラムは以下の方法で調製した。シリカガル(100g)をヘキサン(500ml)と混和して、3~5mmの厚さの薄砂層を乗せたグラスワール栓を有するガラスのクロマトグラムカラムに窒素ガス中で充填した。シリカゲルを約20分間を要して厳密に充填し、更に2~4mm厚さの薄砂を乗せた。どちらの場合も薄砂を平らにすることが必要であった。次に、シリカ-沈殿乾燥混合物をヘキサンと混和し、この混合液をカラムの最上部に注意深く加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ(約5g)を加えた。2つの新しいシリカ層が層間に詰まるまで、カラムを再び窒素ガス中に15~20分間放置した。最後に、層状の砂(3~6mm厚さ)を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1(混液(5ml))をカラムに通じたが、所望のレーアスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1(混液(5ml))を溶離液としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが溶出された。

2658-131978 (10)

出した。塔底を蒸発させると、3-0-ヘーブタ
ル-レーアスコルビン酸が得られた。その分析値
は以下のようにある。

計算値: C, 34.72; H, 6.9%

実測値: C, 34.83; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン)
, 172, 143, 100, 83, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以
下のものが挙げられる。

3-0-(2-エトロベンジル)-レーアスコルビン酸(化合物2)

計算値: C, 46.59; H, 3.61; C8, 31.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; C8, 30.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン),
192

3-0-アリル-レーアスコルビン酸(化合物
3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン),
156, 58, 40

2,3-ジ-(0-アリル)-レーアスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 4.61; F, 6.68

実測値: C, 55.07; H, 4.62; F, 6.67

マス・スペクトル: 284 (分子イオン)

3-0-(1-カルボキシエトキシル)-
レーアスコルビン酸(化合物4)

計算値: C, 56.66; H, 2.83

実測値: C, 56.93; H, 2.55

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン),
58

3-0-ヘーベンタデシル-レーアスコルビン
酸(化合物5)

収量=レーアスコルビン酸/2.29から3.69

2,3-ジ-(0-ヘーベンタデシル)-レーア
スコルビン酸(化合物10)・[モノエーテル体と
同じ反応成から得る]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.269

3-0-(2-エトロエトキシエチル)-レーア
スコルビン酸(化合物11)

3-0-ヘーブタル-レーアスコルビン酸(

化合物12)

計算値: C, 56.03; H, 6.29

実測値: C, 56.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 286 (分子イオン),
216, 174, 58, 40

3-0-ヘーブタル-レーアスコルビン酸(

化合物13)

収量=レーアスコルビン酸/2.09から5.71/8.39

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン)
, 284, 177, 143, 116, 100, 83, 71, 61,

57, 43, 29

3-0-(3-ブロモベンジル)-レーアスコ
ルビン酸(化合物14)

収量=レーアスコルビン酸/2.69から5.39/8.69

計算値: C, 45.24; H, 3.80; Br, 23.15

実測値: C, 45.43; H, 3.57; Br, 22.94

pKa = 1.030

3-0-(3-フルオロベンジル)-レーアス
コルビン酸(化合物15)

収量=レーアスコルビン酸/2.33から4.19/4.9

計算値: C, 34.72; H, 4.62; Br, 24.43

実測値: C, 34.46; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382,

58

3-0-(3-フェノキシプロピル)-レーア
スコルビン酸(化合物16)

計算値: C, 38.06; H, 5.85

実測値: C, 38.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-0-(2-フタルイミドエチル)-レーア
スコルビン酸(化合物17)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン),

193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 25

3-0-(0-ヘキサデシル-レーアスコルビ
ン酸(化合物18)

計算値: C, 65.97; H, 10.07; O, 2.397

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

確定: pKa = 1.110

赤外線スペクトル: ν 1730, 1695, 1680cm⁻¹

2,3-ジ-(0-ヘキサデシル)-レーア

アコルビン酸(化合物13)

計算値: C, 7.203; H, 1.61; O, 1.336

実測値: C, 7.292; H, 1.88; O, 1.307

赤外線スペクトル: ν 1740, 1680 cm^{-1}

確定: 確定である基盤し

3-0-9-ヘオクタデシル-レーアスコルビン酸(化合物14)

計算値: C, 6.663; H, 1.021

実測値: C, 6.637; H, 0.993

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン), 354, 177, 116, 97

3-0-9-オクタデシル-レーアスコルビン酸(化合物15)

計算値: C, 6.726; H, 1.035

実測値: C, 6.742; H, 1.037

赤外線スペクトル: ν 1757, 1705, 1690 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 197, 98, 63

2,3-ジ-9-オクタデシル-レーアスコルビン酸(化合物16)

アス・スペクトル・ピーク: 300 (分子イオン), 240, 147, 125, 89

3-0-(4-クロロベンジル)-レーアスコルビン酸(化合物22)

計算値: C, 5.193; H, 4.36; C1, 1.179

実測値: C, 5.171; H, 4.21; C1, 1.286

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

$^{13}\text{C-NMR}$: 8170.36, 1500.9, 1356.2, 1328.2, 1295.3, 1284.2, 1197.3, 746.3, 710.6, 625.8, 618.2

3-0-(3-トリフォロオロメチルベンジル)-レーアスコルビン酸(化合物23)

計算値: C, 5.031; H, 3.92; F, 1.203

実測値: C, 5.059; H, 3.40; F, 1.200

赤外線スペクトル: ν 1735, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン), 295, 274, 228, 159

$^{13}\text{C-NMR}$: 8170.32, 1499.4, 1198.5, 746.6

711.4, 626.2, 618.1

3-0-(3-メチルベンジル)-レーアスコ

ル酸(38-131978 (11))

計算値: C, 7.407; H, 1.88

実測値: C, 7.434; H, 1.207

赤外線スペクトル: ν 1770, 1680 cm^{-1}

3-0-9-アイソヒュ-レーアスコルビン酸(化合物19)

マス・スペクトル: 436 (分子イオン)

3-0-ベンジル-レーアスコルビン酸(化合物20)

計算値: C, 5.8265; H, 5.30

実測値: C, 5.8253; H, 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン), 228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν 1760, 1695 cm^{-1}

3-0-(3-クロロベンジル)-レーアスコルビン酸(化合物21)

計算値: C, 5.193; H, 4.36; C1, 1.179

実測値: C, 5.172; H, 4.10; C1, 1.209

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680 cm^{-1}

ルビン酸(化合物24)

計算値: C, 6.000; H, 5.75

実測値: C, 6.021; H, 5.82

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1675 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イオ

ン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-0-(2,3-ジメチルベンジル)-レーアスコルビン酸(化合物25)

計算値: C, 6.122; H, 6.17

実測値: C, 6.102; H, 6.22

赤外線スペクトル: ν 1735, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イオ

ン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-0-9-オクタデシル-D-アスコルビン酸(化合物26)

計算値: C, 6.723; H, 1.04

実測値: C, 6.71; H, 1.04

赤外線スペクトル: ν 1700, 1755, 2840, 2905 cm^{-1}

マス・スペクトル: 438 (分子イオン)

固定: $pK_a = 11.00$

3-O- α -オクタデシルイソアスコルビン酸

(化合物27)

計算値: C, 6.23; H, 1.04

実測値: C, 6.48; H, 0.93

固定: $pK_a = 11.60$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

赤外線スペクトル: 1693, 1733, 2840, 2903 cm^{-1}

3-O-(2-メチルベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物28)

計算値: C, 6.000; H, 1.58; N, 0.342

実測値: C, 5.99; H, 1.55; N, 0.341

固定: $pK_a = 10.78$

マス・スペクトル: $M^+ = 280$

赤外線スペクトル: 1683, 1730, 3370 cm^{-1}

3-O-(3-クメチルアミノプロピル)-3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸・塩酸塩(化合物29)

計算値: C, 6.23; H, 1.026; N, 2.55;

II-258-131978 (12)

C, 6.444

実測値: C, 6.250; H, 1.013; N, 2.69;

C, 6.666

赤外線スペクトル: 1762, 1673 cm^{-1}

固定: $pK_a = 8.0$

マス・スペクトル・ピーク: 313, 482, 415, 384, 260, 201, 160

3-O-(2-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物30)

赤外線スペクトル: 1690, 1760 cm^{-1}

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

実験例2

3-O- α -ブチル-3- α -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸(化合物31)

実験例1の方法に従つて、DMSO (150 μl)、 α -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸(化合物33) (15 μl)、ナトリウムメトキシド (3.24 mg) およびヨウ化ヒーブチル (103 μl) で反応液を調製した。これを常温で約7.2時間攪拌して、反応が実質的に完了していることをTLC

計算値: C, 5.962; H, 5.63

実測値: C, 5.933; H, 5.49

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (弱いピーク) 322 (M^+), 281, 247, 223, 174, 15

実験例3

3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸(化合物3)の別途合成法

実験例2で合成した3-O- α -ブチル-3- α -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸(約0.51)を水酢酸 (200 μl) に溶解し、水 (5 μl) を加えて常温で攪拌した。約1.5時間後に生成物のおよそ50-60%が残つていうことがTLCにより分つた。そこで、反応液を常温で更に4.5時間攪拌すると、ベンジリデン誘導体から3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸への変換が実質的に完了していることがTLCにより分つた。生成物を培養用としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレバラタイプ

で確かめた。反応液を酢酸エチル (600 μl) で抽出し、酢酸エチル抽出液を堿化ナトリウム飽和水溶液 (300 μl) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、本液で脱色し、沪過して、沪液から培養を真空除去すると、約1/3の残渣を得た。シリカのプレバラタイプTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の α -ブチルエーテルを含む帯をプレバラタイプ・プレートから引き取り同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- α -ブチル-3- α -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 55.4%。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 52, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メトキシエチル)-3- α -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸(ルルメチル)

所およびその他の物理化学的測定法により、実験例の生成物が異物な点で用られたことが分った。

実験例

5.6-0-ベンジリダジン-レーアスコルビン酸(化合物33)

アスコルビン酸(52.2g)をドージオキサン(400ml)中でストライ化し、塩化亜鉛(200g)をつくり加え、得られた混合成を1時間搅拌した。次に、ベンズアルデヒド(100ml)、10mlを加えて、常温で約24時間搅拌し、酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム層と水層で3回に分けて抽出した。酢酸エチル層を乾燥し、活性化した木炭で処理し、セルローズで过滤した。滤液を濃縮すると、5.6-0-ベンジリダジン-レーアスコルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 4.58

実測値: C, 59.19; H, 4.34

収量: 5.6g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

溶剤として用いてシリカ60カラムで洗浄した。洗浄液(600ml)を採取し、溶媒を真空除去した。アセトンを加え、固形生成物を戻した。この結晶をトルエンで洗浄して、5.6-0-(ノーメチルエチリダジン)-レーアスコルビン酸を回収した。収量: 3.56g。この化合物の物理的性状は以下の如くであつた。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000, 3350cm⁻¹

測定: pK_a = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 216(M⁺), 201

上記の方法に従つて、以下のケタールが調製される。

5.6-0-(ノーベンジル-ユーフエニルエチリダジン)-レーアスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 63.1; H, 4.4; O, 3.2; C₆H₅ / 4.2

実測値: C, 63.14; H, 4.3; O, 3.22; C₆H₅ / 3.9

測定: pK_a = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 250(M⁺), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000

特許58-131978 (13)
では次の様なものが挙げられる。

5.6-0-(ユーフエニルエチリダジン)-レーアスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 4.2

実測値: C, 60.3; H, 4.2

赤外線スペクトル: ν 3358, 1753, 1664cm⁻¹

マス・スペクトル: M⁺ = 278

5.6-0-クシダジン-レーアスコルビン酸(化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1663, 1750, 2240, 2920cm⁻¹

測定: pK_a = 6.48

マス・スペクトル: M⁺ = 327

実験例

5.6-0-(ノーメチルエチリダジン)-レーアスコルビン酸(化合物36)

レーアスコルビン酸(5.8g)ジキサン(400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセトン(500ml)で反応液を調製し、常温で1夜搅拌して、トルエン-メタノール(1:1)溶液を

3300cm⁻¹

5.6-0-(ノーベンジル-ユーフエニルエチリダジン)-レーアスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 68.5; H, 4.6

実測値: C, 68.2; H, 4.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740cm⁻¹

測定: pK_a = 6.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下余白)

次回例6

3-0-0-オクタデシル-56-0-(/-
ノメチルエチテリデン)-レーアスコルビン酸(化合物
40)

回路例6

36-0-(/-ノメチルエチテリデン)-レーアスコルビン酸(化合物40)
と3-0-0-オクタデシル-56-0-(/-
ノメチルエチテリデン)-レーアスコルビン酸(化合物40)
をDMSO(400mL)で溶解した溶液を常温で約3日間攪拌した。水浴および酢酸エチルを回
え、酢酸エチル層を分取して、その層に含まれる
所望の3-0-0-オクタデシルエチルを実験
例1の方法で精製した。クロマトグラフィー後、
精製した3-0-0-オクタデシル-56-0-
(/-ノメチルエチテリデン)-レーアスコルビン酸
(約15.2g)を得た。

計算値: C, 69.2; H, 1.03

実測値: C, 69.2; H, 1.06

赤外線スペクトル: ν 1703, 1760, 2870,
2930cm⁻¹

測定: pKa = 1.14

測定: pKa = 2.80

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-0-(2-エトキシエチル)-56-0-
(/-ノメチルエチテリデン)-レーアスコルビン酸
(化合物41)

測定: pKa = 1.031

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: ν 1695, 1765, 2990cm⁻¹

3-0-(2-ブロモエトキシエチル)-56-0-
(/-ノメチルエチテリデン)-レーアスコル
ビン酸(化合物42)

計算値: C, 42.5; H, 5.2

実測値: C, 42.7; H, 5.4

測定: pKa = 1.04

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3010,
3300cm⁻¹

2,3-ワ-0-0-オクタデシル-56-0-
(/-ノメチルエチテリデン)-レーアスコルビン酸
(化合物43)

112658-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 433

上記の方法で同様に用いたアーベルとして
は次のようなものが挙げられる。

3-0-(2,3-ワ-0-0-オクタデシル)-56-0-
(/-ノメチルエチテリデン)-レーアスコ
ルビン酸(化合物40)

測定: pKa = 1.039

赤外線スペクトル: ν 1700, 1750, 3340cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-0-(2-ブロムエチル)-56-0-
(/-ノメチルエチテリデン)-レーアスコル
ビン酸(化合物41)

測定: pKa = 1.032

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 3220cm⁻¹

3-0-(エトキシカルボニルアル)-56-0-
(/-ノメチルエチテリデン)-レーアスコル
ビン酸(化合物42)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1760, 3000,
3340cm⁻¹

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 (M⁺)

2,3-ビス-0-(4-シアノブチル)-56-0-
(/-ノメチルエチテリデン)-レーアスコル
ビン酸(化合物43)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1750, 2260,
3000cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-0-(4-フルオロベンジル)-
56-0-(/-ノメチルエチテリデン)-レーアスコ
ルビン酸(化合物44)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1765, 2905,
2940, 3005, 3065cm⁻¹

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-0-(4-ニトロベンジル)-56-0-
(/-ノメチルエチテリデン)-レーアスコルビン酸
(化合物45)

測定: pKa = 1.010

14・スペクトル・ピーク: 331, 336
 赤外線スペクトル: 1700, 1770, 3360, 3420cm⁻¹
3-0-(3-フェノキシプロピル)-5-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物47)
 計算値: C, 62.71H, 6.3
 実測値: C, 59.91H, 5.7
 赤外線スペクトル: 1700, 1780, 3380, 3420cm⁻¹
 固定: pK_a = 1.07
 マス・スペクトル・ピーク: 330, 335
3-0-0-オクタデシル-5-0-(1-クロロメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物50)
 計算値: C, 64.51H, 9.41O, 1.91; C1, 7.1
 実測値: C, 64.51H, 9.51O, 1.90; C1, 7.3
 固定: pK_a = 2.0
 マス・スペクトル・ピーク: 302, 453
 赤外線スペクトル: 1705, 1775, 2860, 3340cm⁻¹

2940, 3040cm⁻¹
3-0-0-ベンタデシル-5-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物51)
 赤外線スペクトル: 1710, 1780, 2870, 2940cm⁻¹
 固定: pK_a = 1.09
 マス・スペクトル・ピーク: 426, 611
23-ワ-0-0-ベンタデシル-5-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物52)
 固定: 固定する基質なし
 赤外線スペクトル: 1690, 1770, 2885, 2940cm⁻¹
 マス・スペクトル・ピーク: 636, 621
3-0-(3-フルオロベンジル)-5-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物53)
 計算値: C, 59.31H, 5.31F, 5.9
 実測値: C, 59.11H, 5.11F, 5.6

赤外線スペクトル: 1705, 1760, 3320cm⁻¹
 マス・スペクトル・ピーク: 324, 309
23-ビス-0-(4-シアノベンジル)-5-6-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物54)
 マス・スペクトル・ピーク: 446, 431
 固定: 固定する基質なし
 赤外線スペクトル: 1690, 1780, 2250, 2910, 3000cm⁻¹
23-ビス-0-(2-メチルベンジル)-5-6-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物55)
 赤外線スペクトル: 1705, 1780, 2950, 3020cm⁻¹
 固定: 固定する基質なし
 マス・スペクトル・ピーク: 424, 409
3-0-(1-ヒドロキシクンデシル)-5-6-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物56)
 赤外線スペクトル: 1710, 1780, 2940cm⁻¹

3340cm⁻¹
 固定: pK_a = 1.079
 マス・スペクトル: M⁺ 387
3-0-(4-シアノブチル)-5-6-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物57)
 固定: pK_a = 1.080
 赤外線スペクトル: 1700, 1765, 3000, 3515cm⁻¹
 マス・スペクトル・ピーク: 297, 282
3-0-ノ-テル-5-6-0-(1-ノ-テルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物58)
 赤外線スペクトル: 1700, 1770cm⁻¹
 1H-NMR: 8.13-1.4(2-重複, 6H), 3.7-4.5(多重複, 7H)
3-0-0-ブチル-5-6-0-(1-ノ-テルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物59)
 赤外線スペクトル: 1700, 1770cm⁻¹
 1H-NMR: 8.082(三重複, 3H), 1.3-1.8(多

<u>3-0-0-ヘキサ-3-6-0-(ノ-ノテ キナゲン)-レ-アスコルビン酸(化合物 60)</u>
赤外線スペクトル: ν 1770, 1770 cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$: 8.06 (2-重複, 6H), 1.3-1.6 (多重複, 12H), 4.63-4.77 (二重複, 1H)
<u>3-0-0-デシル-3-6-0-(ノ-ノテ キナゲン)-レ-アスコルビン酸(化合物 61)</u>
マス・スペクトル・ピーク: 336, 345
赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$: 8.05 (2-重複, 6H), 1.3-1.7 (多重複, 20H), 4.63-4.77 (二重複, 1H)
<u>3-0-(2-ノトキシエチル)-3-6-0- (ノ-ノテキナゲン)-レ-アスコルビン酸 (化合物62)</u>
赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$: 8.13-1.14 (2-重複, 6H), 5.38 (一重複, 3H), 3.6-4.72 (多重複, 8H)
<u>実験例2</u>
<u>3-0-ベンジル-3-0-0-ヘキナゲン</u>

マトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、精製した3-0-ベンジル-3-0-0-0-ヘキナゲン-レ-アスコルビン酸を含む黒色のろう状固体物(6.94g)を得た。収率: 6.2%。

計算値: C, 7.099; H, 2.63

実測値: C, 7.103; H, 2.63

$^1\text{H-NMR}$: 8.235 (一重複, 5H), 5.1 (一重複, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490 (M^+), 482, 398, 338, 325, 177, 116, 91

赤外線スペクトル: ν 1761, 1672 cm^{-1}

豊富はく成長過程の一環として血管の形成を促進させ、その機序により、充分な血流供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に血管形成因子の作用を因習する。生体内系におけるこの血管形成因子作用を及ぼす一つの方法は次の試験方法によるものである。

-レ-アスコルビン酸(化合物63)の調製
3-0-0-ヘキナゲン-レ-アスコルビン酸(6.94g)を無水DMP(2.5g)に溶解した。この溶液を、脱気器、脱水器の管および重用漏斗を経て3-0-0-ヘキナゲン(3.0g)の無水DMP(1.0g)懸濁液に、溶液で遮光室気中でつくりと加えた。反応液を25分間(H_2 の発生が止まるまで)攪拌すると、3-0-0-ヘキナゲン-レ-アスコルビン酸(2位のヒドロキシの)ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジリヤ(0.293g)の無水DMP(2.5g)溶液を加え、溶液で約50分間攪拌した。反応液を90°Cまで上げ、更に20分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液(食塩水)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、沪過して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、溶媒剤として酢酸エチル-トルエン(1:1)を用いたシリカゲル60のクロ

脈管形成因子を含むライソゾーム-ミトコンドリアのペレットを、3683モリス肝癌(Murphy hepatoma)から調製する。このペレットを1.5%フィコル(1:100) (7~8ml)で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾーム-ミトコンドリアペレットの圧縮による染色の標準に対して8~10本の屈曲血管(serpentine vessels)が反応するようになる。この際の希釈は、ライソゾーム-ミトコンドリア調製液当りの脈管形成因子の濃度を、誘導される屈曲血管の数が8~10本の範囲内になるように高低させて調整する。

次に、体重2.0~2.27の1/5 SPF/NIC系雌性マウスの各々の左側を剃毛し、5匹づつの3群に分ける。第1群には、1.5%フィコルで希釈したライソゾーム-ミトコンドリア調製液(0.20cc)を皮膚に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被検化合物を腹腔尾部に溶解または懸濁した液(0.5cc)を腹腔内投与する。この群、最初の投与濃度は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

と用るようになる用意まで2回実験を行なう。以上群のマクスには、フィコムで発育したライソツームー・ミトコンドリア粗面膜(0.2cc)を体側に皮下注射し、尾部(0.2cc)のみを直腸内投与する。マクスをヨリ時間毎に屠殺し、マクスを各々剥毛した方を上にして解剖台の上に横向きに置く。マクスの皮膚を横腹(11:00)から背中にかけて第一文字に切り、前肢の後側から周囲に背中にかけて切る。皮膚を背に沿って切り、およそノミズイシの切片ができるようにする。この皮膚を箋子と小刀を用いて結合組織から圧縮強く切り離す。この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に接したライソツームー・ミトコンドリア注入部分が露出する。この皮膚切片を柔やかに平にし、直腸用解剖鏡を用いてライソツームー・ミトコンドリア注入部分の回りの直曲血管を観察し、その数を計測する。直曲血管の数を観察するときは、頭蓋膜の各率を全て同じにする(1×)。各々の群の直曲血管の数の平均を算出する。そして、下式から固有率(%)を計算する。

日農誌38-131978(17)

$$\text{固有率}(\%) = \left(1 - \frac{1}{n} \left(\frac{\text{对照群}}{\text{各群固有率}} \right) \right) \times 100$$

[式中、nとは直曲血管の平均数を表わす]
下記の頭/身、頭/皮、頭/直に試験結果を示す。

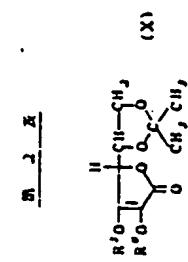
頭/身は(1)式においてR²とR³が共にリテルカルボン酸に同じ、頭/皮はR²とR³とでノーノカルエチリドン基を形成する化合物に同じ、頭/直はR²とR³とがベンゾチアゼン基その他の基を表わす化合物に同じする。

本発明化合物の1つである3-0-エチカルボン酸シル-3-0-0-1-ノーノカルエチリドン-1-レアスコルビン酸の、頭蓋によく異常形成を誘導する活性について種々の用意を用いて試験した。その試験結果を表に示す。

(以下余白)



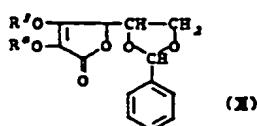
化合物 番号	R ²	R ³	平均固有率 (%)	対照群 (%)
2	2,6-ジクロロベンジル	H	56	150-300
3	エトダシル	H	39	25-300
4	3-ブロモベンジル	H	74	300
7	3-フルオロベンジル	H	52	25
8	10-カルボキシカルボン酸	H	47	25
9	エトダシル	H	50	300
10	エトダシル	H	38	25-300
11	2-ブロモエチル	H	36	300
12	3-フルオロブロピル	H	46	300
13	2-フルオロエチル	H	53	300
14	エトダシル	H	37	25
15	エトダシル	H	37	25-150
17	エトダシル	H	42	25-300
18	エトダシル	H	37	25
21	3-フルオロベンジル	H	47	25
22	4-フルオロベンジル	H	34	25-100
23	3-フルオロベンチル	H	53	25-300
24	3-フルオロベンジル	H	34	25
25	エトダシル	H	49	25-300
30	2-フルオロエチル	H	55	25



5-2-2

化合物番号	R ¹	R ²	平均吸収波長 (nm)		波長範囲 (nm)
			波長 (nm)	吸収度 (A ₄₁₀)	
36	H	H	46	1.0	25-300
37	H	4-メチルアリジル	36-42	1.20	
47	2-フルオリジユアル	H	30	1.2	1.0
48	エトキシカルボニルアル	H	71	2.40	
49	2-ブロモエトキシアル	H	71	2.40	
45	4-オクタドシル	4-ブロモフルオロ	47-53	2.5	
46	4-ジアノブチル	4-ジアノフルオロ	47-52	2.5-1.50	
47	4-フルオロベンジル	4-フルオロフルオロ	45	3.23	
48	4-ニトロベンジル	4-ニトロフルオロ	42-45	1.50	
49	3-フルオキシフルオロ	H	34	1.50	
51	4-メチルアリジル	H	13-53	2.5-1.50	
52	4-ペニシルアリジル	H	13-53	2.5-1.50	
53	3-フルオロベンジル	H	37-42	1.5	
54	4-ジアノベンジル	H	36-47	1.5	
56	1,1-ヒドロキシジメチル	H	47	1.50	
57	4-ジアノフルオロ	H	37-72	3.75-1.50	
58	メチル	H	13	1.0	
59	エチル	H	40	1.0	
60	シス	H	41	1.0	
61	エチル	H	41	1.0	
62	2-メチルアリジル	H	41	1.0	

表 3 表



R^1	R^2	吸収率 (%)
1-ブチル	H	60
2-メトキシエチル	H	31

* 150mg/20ml 脱脂内投与

表 4 表

3-0-0-オクタジル-5-0-(1-メチエチリデン)-1-アスコルビン酸の評価

脱脂内投与量 (mg/20)	吸収率 (%)	
240	71.78	-74.5
120	66.78, 73.71	-7.25
60	72.50	-6.25
30	58.38	-4.8
15	45.17	-3.2

更に、本発明化合物は転移が生じる取の脱脂形
成因苦剤としても効果があることを見い出した。
この脱脂活性は、脱脂移が起こり易く化学保存剤
にはあまり反応しないマリソン剤 (M/09) 剤 (Mellissa long (M/09) variegata) を用いた人工
脱脂モデルで確実された。この試験は以下のよう
にして行なう。

マリソン脱脂移検定

マリソン剤 (M/09) 剤は、西濃製造会子のS-A
LB/Cマクスにおいて移脂可能な系として、保存
される。この脱脂系はメイソン・リサーチ・イン
スティチュート (Mason Research Institute,
Worcester, Mass.) の脱脂パンクから入手した。
脱脂移の研究に対しては、皮下で生育した臍帯
を細胞的に扱い、はさみで少片に切り取み、細々
かに分成してトリプシン処理すると、均一な脱脂
細胞が得られる。これを RPMI-1640 培地 (M.A. Bioproducts, Walkersville, MD) に懸滴
する。成熟したM/09細胞はトリパン・ブルー排
除法 (Trypan blue exclusion) により決定し、

腫瘍の度数は角尺計 (Kocher-Linell) により決定する。腫瘍の数は周辺/回あたり成績率 $\times 10^3$ 倍に算出する。M/09細胞は正常な雄性 BALB/C マウスに脳膜注射する。腫瘍量はマウス/回ヨリ 0.2 ml (2×10^6 個の細胞) である。腫瘍細胞を用意する 2 日前に任意に 10 台のマウスに被検薬剤を腹腔内投与する。対照群には親腫瘍 (0.5 ml) を角尺計で測定した。1 日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸に関する試験結果を算定して示す。雄性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosine) を用いた。対照、薬/カラムは被検薬剤を、薬/柱上部カラムは 30 日または 42 日目の群当たりの腫瘍の数 (生存率) を示す。

(以下省略)

表 6 組
被検薬剤^{**} 試験群
(平均生存期間)

	14 日目
エマルホア (対照)	69.8 ± 1.04
アスコルビン酸 ($100 \text{ mg}/\text{kg}$)	33.8 ± 9.6
3-0-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸 ($30 \text{ mg}/\text{kg}$)	107 ± 38
3-0-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸 ($100 \text{ mg}/\text{kg}$)	130 ± 51

** 薬剤は全ての日目から毎日投与した。

本説明で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける LD_{50} は 400 または $1000 \text{ mg}/\text{kg}$ 以上である。

誠實形または血管新生に関する 2 番目の実験は、分化した腫瘍が芽分化 (血管新生化) するのに要する時間に基づくものである。炎症応答は腫瘍の成長を促進し、遷延期 (log phase) を経じさせる。この試験においては、ラットの背中の創毛

表 6 組 11月 38-131978 (1)

被検薬剤	担当の病変数 (平均生存期間)	
	30 日目	42 日目
エマルホア (Emulphor)	15.8 ± 4.6	20.6 ± 1.8
(対照)		
サイトキサン ($30 \text{ mg}/\text{kg}$) [†]	24 ± 1.5	---
3-0-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸 ($30 \text{ mg}/\text{kg}$)	18 ± 1.2	18.6 ± 1.3
アスコルビン酸 ($30 \text{ mg}/\text{kg}$)		
3-0-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸 ($30 \text{ mg}/\text{kg}$)		
サイトキサン ($30 \text{ mg}/\text{kg}$)	16 ± 0.6	8 日

† サイトキサンは 12 日目から 4 日目に腹腔内投与した。

上記の実験における肿瘤群の成長率と数は通常以下であった。もつと遅く発達する群の調査について更に試験するには、新しい移被可能系を用いた。遅る要にこの実験の結果を示すが、CCC では対照としてアスコルビン酸を用いた。

部分に、被検薬剤を (ICPA 投与の 30 分前に)、ICPA (Incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India)、インクと共に皮内注射して、生存率を測定する。被検薬剤を投与し、その後 30 分後に ICPA を投与するのを 1 日 2 回、3 日間行なったのち、はつきりした注射部位の外周に腫瘍を形成する。遅く一定の割で 4 週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ上幅 / 2) を測る。芽分化の指標としてモリス肝癌 ($5 \times 2.3 \text{ D}$) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-0-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸 ($10 \sim 30 \text{ mg}/\text{kg}$) を 1 日に 1 回または 2 回経口的に投与すると、芽分化の腫瘍の成長を抑制するか、その房等を 4 週間まで遅らせた。ICPA (0.5 cc) もそれぞれのラットに 1 日 1 回か 2 回度下投与した。

3 番目の実験は、上記 (1) 式の化合物の胚芽形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン関節炎固定生であり以下のようにして行なう。

タイプ I のコラーゲンをストラヴィツチとニ

＝ (Streith and Muus) [Biochemistry, 10, 3905 (1971)] の方法で牛の頭蓋骨から準備する。このコラーゲンを 2% ミルクに溶解し -20°C で保存した。タイプ I のコラーゲン濃度を 2% / ml の濃度まで希釈し、等量の不完全なフロイントのアリュバント (ICFA) で完全に変化する。コラーゲン (約 0.3 mg) を含む乳酸液を 6 回の生れつきのルイス雄性ラット (Charles River Breeders, 170-200 g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。炎症応答を評価するための試験期間中 / 週間に 3 回それぞれのラットの後肢容量を測定して記録する。動物には被検薬剤を、/ 週間に 5 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的経口投与で、カルボキシメチルセルローズに基質して与える。本試験の終わり (よどまたは 3 の日目) に、動物の血浆を心臓穿刺により抜き取り、血漿中の沈タイプ I のコラーゲン抗体の濃度を、ヌマズ内ヌマズと沈降抑制度を、タイプ I のコラーゲンを変化させるグルタルアルデヒド処理羊赤血球 (Arenzana et al., Immunochimistry, 6, 67 (1969)).

(陰性対照) の場合に比して実質的に変えることはなかつた。3-0-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸を用意する時 / 0.05 mg / ml で用いた別の実験では、後肢容量は、タイプ I のコラーゲンで免疫してあるが被検薬剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、90-100% 増くなつた。3-0-0-0-オクタデシル-エチル-0-0-(ノーメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸を同じ用量で用いると、後肢容量は陰性対照と差異がなかつた。

3-0-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸をもつと低用量で用いた場合、/ 0.05 mg / ml では後肢容量を約 5% 増加させ、/ 0.05 mg / ml では後肢容量は対照と差異がなかつた。

2,3-ビス-0-0-(エーオクタデシル)-レーアスコルビン酸を用意 / 0.05 mg および 0.05 mg / ml で用いても後肢容量を増加させる (33-67%)。3-0-0-(エートリフルオロノチルベンジル)-レーアスコルビン酸を 0.05 mg / ml で用いても、後肢容量は ICFA 対照の場合と実質的に同じであつ

た。
Andriopoulos et al., Arch Rheum., 19, 673 (1976) を用いた後脛内血栓形成反応法により回答する。タイプ I のコラーゲンに対する免疫応答または過延型過敏応答はラリオメトラツク・イヤー・インデックス・アファイ (radiomimetic index) (Oestola, Immunology, 33, 561, (1977)) により測定する。実験において、タイプ I コラーゲンによる免疫のために起こる骨頭痛および薬剤の効果は、それぞれの24から 2-3 区間に投与のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットには ICFA だけを注射した。

上記の方法に従つて行なつたある実験においては、3-0-0-0-オクタデシル-エチル-0-0-(ノーメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸および 3-0-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸を被検薬剤とし、経口的に用量 0.05 mg / ml を投与した。前者の化合物はタイプ I のコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約 50% 減弱し、後者の化合物は後肢容量を ICFA 処理ラット

た。

次に掲げる化合物は、用量 / 0.05 mg / ml を経口投与したときタイプ I のコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を実質的に軽減させた。3-0-0-0-ヘプタデシル-レーアスコルビン酸、2,3-0-0-ビス(メーシアノベンジル)-エチル-0-0-(ノーメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸、3-0-0-(メーシアノブチル)-エチル-0-0-(ノーメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸および 3-0-0-(ノーメシルエチリデン)-レーアスコルビン酸。

本発明化合物を臓器形成薬剤として利用する際には、非経口的にも経口的にも投与してよいが経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1)式の化合物の適量を 1 回以上の服用される量以上許容される賦形剤、例えばデンブンなどと混合し、1 カプセル中に 1 用量またはその数分の 1 を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、動物、デンブン、荷物およびその他の所望に応じた量以上許容される賦形剤の混合物を、活性成

分をそれぞれ1/100～1/1000等分ひょうに成期に打綴する。被綴には、1用意より少毫か数分の1等を用いる場合は、開縫をつけるとよい。序盤の投与用には、薬物を屈屈または屈屈として支給する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用意は、試管瓶或は医官するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物における1日の薬用量は、哺乳動物の体重当たり1/10～1/100等/1kgの範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー

代理人 弁理士 岩崎 光重 

第1頁の続き

Int. Cl.	類別記号	序内整理番号
(C 07 D 407/04	307-00	7043-4C
	317-00)	7432-4C
(C 07 D 405/12	307-00	7043-4C
	209-00)	6807-4C
(C 07 D 405/14	307-00	7043-4C
	317-00	7432-4C
	209-00)	6807-4C

①発明者 ラツセル・エル・バートン

アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ベルーガ
・レイン・アブト1-B3475番地

②発明者 ジエス・アール・ビューリー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ホイト・
アベニュー4306番地

③発明者 ステファン・エル・ブリッグス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
#1 ポツクス483

④発明者 ジョセフ・ダブリュ・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール #4 ポツクス360